

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. November 2002 (28.11.2002)

PCT

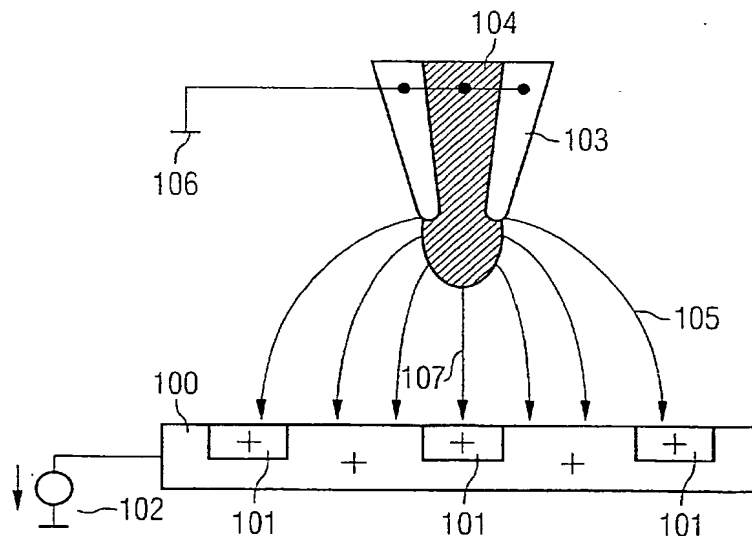
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/094442 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01L 3/02**,
B01J 19/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/01562
- (22) Internationales Anmeldedatum:
29. April 2002 (29.04.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
101 24 988.8 22. Mai 2001 (22.05.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **INFINEON TECHNOLOGIES AG** [DE/DE]; St.-
Martin-str. 53, 81669 München (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **THEWES, Roland**
[DE/DE]; Jägerheimstr. 7, 82194 Gröbenzell (DE).
UNGER, Eugen [DE/DE]; Matthias-Claudius-Strasse 3h,
86161 Augsburg (DE).
- (74) Anwalt: **VIERING, JENTSCHURA & PARTNER**;
Steindorfstrasse 6, 80538 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BIOSENSOR CHIP/DISPENSER ARRANGEMENT AND METHOD FOR DISPENSING A SOLUTION TO BE DIS-
PENSED USING SAID DISPENSER DEVICE ON A BIOSENSOR CHIP

(54) Bezeichnung: BIOSENSORCHIP-DISPENSIER-ANORDNUNG UND VERFAHREN ZUM DISPENSIEREN EINER ZU
DISPENSIERENDEN LÖSUNG UNTER VERWENDUNG DER DISPENSIER-ANORDNUNG AUF EINEM BIOSENSORCHIP



(57) Abstract: The dispenser arrangement comprises a substrate (100). The substrate (100) has an upper and lower surface. The dispenser arrangement also comprises a dispenser device (103) for receiving a solution to be dispensed (104). The dispenser device (103) is arranged at a distance above the upper surface of the substrate (100) in such a way that the solution to be dispensed (104) can be dispensed above a given area (101) of the upper surface of the substrate (100). The substrate is electrically contacted in such a way that an electric potential can be generated between the given area and the dispenser device. The electric potential generated between the given area and the dispenser device makes it possible to control the direction in which the solution is dispensed towards said given area.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/094442 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Eine Dispensier-Anordnung weist ein Substrat (100) auf. Das Substrat (100) weist eine obere Oberfläche und eine untere Oberfläche auf. Weiterhin weist die Dispensier-Anordnung eine Dispensiervorrichtung (103) zur Aufnahme einer zu dispensierenden Lösung (104) auf. Die Dispensiervorrichtung (103) ist in einem Abstand oberhalb der oberen Oberfläche des Substrats (100) angeordnet derart, dass die zu dispensierende Lösung (104) oberhalb eines vorgegebenen Bereichs (101) der oberen Oberfläche des Substrats (100) dispensiert werden kann. Hierbei ist das Substrat elektrisch kontaktiert derart, dass zwischen dem vorgegebenen Bereich und der Dispensiervorrichtung ein elektrisches Potential erzeugt werden kann. Das zwischen dem vorgegebenen Bereich und der Dispensiervorrichtung erzeugte elektrische Potential ermöglicht, dass die Richtung des Dispensierens der zu dispensierenden Lösung zum vorgegebenen Bereich hin gesteuert werden kann.

Beschreibung

Biosensorchip-Dispensier-Anordnung und Verfahren zum
Dispensieren einer zu dispensierenden Lösung unter Verwendung
5 der Dispensier-Anordnung auf einem Biosensorchip

Die Erfindung betrifft eine Biosensorchip-Dispensier-Anordnung
und ein Verfahren zum Dispensieren einer zu dispensierenden
Lösung unter Verwendung der Dispensier-Anordnung auf einem
10 Biosensorchip

Auf Substrate miniaturisierte Bio-/Chemo-Arrays dienen dem
Nachweis bestimmter Moleküle in zu untersuchenden Lösungen.
Die Sensoren sind in großer Zahl auf einem Halbleitersubstrat,
15 z.B. einem Siliziumchip, der bestimmte elektronische
Funktionen bereitstellt, realisierbar oder auch auf einem
Substrat aus Glas, Plastik, oder einem anderen
Substratmaterial. Der hohe Parallelisierungsgrad ermöglicht
die zeitgleiche parallele Durchführung einer Reihe
20 verschiedener Untersuchungen, so z.B. Untersuchungen auf das
Vorhandensein verschiedener Substanzen (d.h. zu erfassender
Moleküle) in einer gegebenen, zu untersuchenden Flüssigkeit.
Durch diese Eigenschaft ergeben sich für derartige Sensor-
Array-Chips mit entsprechendem Auswertesystem vielfältige
25 Anwendungen beispielsweise in der medizinischen Diagnostik, in
der Pharmaindustrie zum Beispiel für Hochdurchsatz-
Musterungsverfahren ("High Throughput Screening" (HTS)), in
der chemischen Industrie, in der Lebensmittelanalytik, sowie
in der Umwelt- und Lebensmitteltechnik.

30

Das Grundprinzip vieler bekannter Sensoren besteht darin, dass
positionsspezifisch auf einem Substrat aus geeignetem Material
zunächst bekannte sogenannte Fängermoleküle zum Beispiel mit

Mikrodispensiertechniken aufgebracht und auf verschiedene Arten immobilisiert werden. Fig.7 zeigt schematisch ein solches Substrat 700 mit n Positionen 701, auf denen jeweils unterschiedliche Fängermoleküle immobilisiert sind. Ein solches Substrat 700 wird üblicherweise zur Diagnose (z.B. zum Testen einer zu untersuchenden Flüssigkeit auf das Vorhandensein unterschiedlicher, zu erfassender Moleküle) zunächst auf allen Positionen mit der zu untersuchenden Flüssigkeit in Kontakt gebracht. In der Regel geschieht ein solches Inkontaktbringen durch Fluten des gesamten Substrats 700 mit der zu untersuchenden Flüssigkeit. Sofern die Fängermoleküle gemäß dem Schlüssel-Schloss-Prinzip, gemäß dem nur diejenigen Moleküle in der zu untersuchenden Flüssigkeit von den Fängermolekülen gebunden werden, für die die letzteren eine Bindungsspezifität besitzen, mit einem in der zu untersuchenden Flüssigkeit vorhandenen Molekül eine spezifische Bindungsreaktion eingehen können, wird das Molekül in der zu untersuchenden Flüssigkeit durch die Fängermoleküle spezifisch gebunden. Ist dies nicht der Fall, so wird das Molekül in der zu untersuchenden Flüssigkeit nicht durch das Fängermolekül gebunden. Ein anschließendes Auswerten der jeweiligen Positionen 701 des Substrats 700 ergibt dann, ob ein Molekül bzw. welches Molekül in der zu untersuchenden Flüssigkeit vorhanden war.

Solche Substrate 700 werden häufig zum Erfassen von Nukleinsäuren in zu untersuchenden Flüssigkeiten verwendet. Wie oben beschrieben erfolgt dies dadurch, dass sowohl das Fängermolekül als auch das zu erfassende Molekül in der zu untersuchenden Flüssigkeit beide Nukleinsäuren, d.h. DNA oder RNA sind, wobei eine spezifische Bindung die vollständige oder mindestens für eine Hybridisierung beider Nukleinsäurestränge

miteinander ausreichende Komplementarität zwischen diesen beiden Molekülen voraussetzt.

Es sind aber auch andere Kombinationen zwischen
5 Fängermolekülen auf dem Substrat 700 und zu erfassenden Molekülen in der zu untersuchenden Flüssigkeit möglich. So können beispielsweise Nukleinsäuren als Fängermoleküle für Nukleinsäuren spezifisch bindende Peptide oder Proteine verwendet werden. Weiterhin bekannt ist die Verwendung von
10 Peptiden oder Proteinen als Fängermoleküle für andere, das Fängerpeptid bzw. Fängerprotein bindende Proteine oder Peptide zu verwenden. Von sehr großer Bedeutung für die pharmazeutische Industrie ist die Verwendung von niedermolekularen (d.h. weniger als etwa 1.700 g/Mol
15 Molekulargewicht) chemischen Verbindungen als Fängermoleküle für diese niedermolekulare Verbindungen bindende Proteine oder Peptide sowie umgekehrt, d.h. die Verwendung von Proteinen und Peptiden als Fängermoleküle für eventuell in einer zu untersuchenden Flüssigkeit vorhandene, niedermolekulare
20 Verbindungen.

Zum Nachweis der erfolgten Bindung zwischen dem auf dem Substrat aufgebrachtten Fängermolekül und dem in der zu untersuchenden Flüssigkeit vorhandenen, zu erfassenden
25 Molekül ist es bekannt, ein optisches Nachweisverfahren oder ein elektronisches Nachweisverfahren zu verwenden.

Bei einem bekannten optischen Verfahren wird an die in der zu untersuchenden Lösung vorhandenen Moleküle spezifisch ein
30 Fluoreszenzmarkierungsstoff ("Label") gebunden, der bei Beaufschlagen mit beispielsweise UV-Licht zum Leuchten angeregt werden kann. In der Regel ist diese Bindung eine chemisch kovalente Bindung. Wird nun das Substrat nach dem

Inkontaktbringen mit der zu untersuchenden Flüssigkeit und nach einem weiteren Spülschritt, in dem in der zu untersuchenden Flüssigkeit zwar vorhandene, jedoch nicht gebundene Moleküle entfernt werden, mit Licht beaufschlagt, so
5 kann aufgrund der Kenntnis der Lokalisierung der jeweiligen Fängermoleküle bestimmt werden, an welchen Positionen des Substrats eine spezifische Bindung stattgefunden hat und an welchen Positionen keine spezifische Bindung stattgefunden hat. Aufgrund der genauen Kenntnis der verwendeten
10 Fängermoleküle kann auf die Existenz bzw. die fehlende Existenz bestimmter, zu erfassender Moleküle in der zu untersuchenden Flüssigkeit geschlossen werden.

Das optische Nachweisverfahren weist im Vergleich zu einem
15 bekannten elektrischen Nachweisverfahren insbesondere den Nachteil auf, dass ein relativ kompliziertes und teures optisches System zur Auswertung verwendet werden muss. Dies erschwert z.B. den Einsatz eines solchen optischen Nachweisverfahrens in einer Arztpraxis.

20 Ferner ist es zum Nachweis der erfolgten Bindung bekannt, ein elektrisches Nachweisverfahren einzusetzen. Beispiele eines solchen elektrischen Nachweisverfahrens sind aus [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7] und [8] bekannt.

25 Bei sowohl optischen als auch bei elektrischen Nachweisverfahren werden Fängermoleküle auf vorgegebene Bereiche eines Substrats immobilisiert. In der Regel erfolgt diese Immobilisierung durch Aufbringen einer diese
30 Fängermoleküle enthaltende Lösung mittels Dispensiertechnik auf den vorgegebenen Bereich des Substrats. Die in dieser Lösung vorhandenen Fängermoleküle können dann mit dem jeweiligen vorgegebenen Bereich des Substrats reagieren, um

auf diesem immobilisiert zu werden. Bei optischen Nachweisverfahren ist der vorgegebene Bereich oft ein beliebiger, von anderen Bereichen auf dem Substrat diskreter Bereich auf dem Substrat, dessen Beschaffenheit oft identisch ist mit derjenigen des übrigen Substrats. Bei elektrischen Nachweisverfahren ist der vorgegebene Bereich oft eine freiliegende Elektrode auf der Oberfläche des Substrats oder eine Elektrode, die mit einem anderen Material, z.B. mit dem Material des übrigen, die Elektrode umgebenden Substrats, überzogen ist.

Im folgenden wird erläutert, wie das Dispensieren einer Lösung, die zu immobilisierende Fängermoleküle enthält, mittels bekannter Dispensiertechnik auf einen vorgegebenen Bereich eines Substrats idealerweise aufgebracht wird.

In Fig.3A und 3B sind ein Substrat 300, ein vorgegebener Bereich 301 des Substrats 300, eine Dispensiervorrichtung 302 (hier eine Düse), eine zu dispensierende Lösung 303, große Führungsvorsprünge 304, und eine Kavität 306, die oberhalb des vorgegebenen Bereichs 301 durch die großen Führungsvorsprünge 304 gebildet ist, dargestellt.

Fig.3A und 3B zeigen den Fall, dass die Führungsvorsprünge 304 relativ groß ausgebildet sind, so dass sie imstande sind, das dispensierte Volumen der Lösung 303 vollständig aufzunehmen. Fig.3A zeigt einen Tropfen der Lösung 303, der gerade aus der Düse 302 dispensiert wird. Fig.3B zeigt das Ergebnis nach dem Dispensieren der Lösung 303 aus der Düse 302. Es ist anzumerken, dass die Lösung 303 in der Fig.3B den vorgegebenen Bereich 301 vollständig benetzt, was den Idealfall darstellt.

In Fig.3C und 3D sind ein Substrat 300, ein vorgegebener Bereich 301 des Substrats 300, eine Dispensiervorrichtung 302 (hier eine Düse), eine zu dispensierende Lösung 303, kleine Führungsvorsprünge 305, und eine Kavität 306, die oberhalb des vorgegebenen Bereichs 301 durch die kleinen Führungsvorsprünge 304 gebildet ist, dargestellt.

Fig.3C und 3D zeigen den Fall, dass kleinere Führungsvorsprünge 305 als diejenige in den Fig.3A und 3B vorgesehen sind. Die Fig.3C zeigt den Tropfen der Lösung 303, während dieser aus der Düse 302 gerade dispensiert wird. Die Fig.3D zeigt den Fall nach der Dispensierung des Tropfens der Lösung 303 aus der Düse 302 derart, dass dieser Tropfen jetzt zwischen den Führungsvorsprüngen 305 zwar oberhalb des vorgegebenen Bereichs liegt, jedoch ist das Volumen des Tropfens der Lösung 303 in Fig.3D aufgrund der kleinen Führungsvorsprünge 305 von diesen nicht vollständig aufzunehmen. Aus diesem Grund erstreckt sich der Tropfen der Lösung 303 über die Führungsvorsprünge 305 nach oben hinaus, wobei die Oberflächenspannung der Lösung 303 dazu führt, dass eine im Allgemeinen kugelförmige Form des Tropfens der Lösung 303 oberhalb des vorgegebenen Bereichs 301 beibehalten wird. Es ist anzumerken, dass der in der Fig.3D gezeigte vorgegebene Bereich 301 vollständig, d.h. gleichmäßig, von dem Tropfen der Lösung 303 benetzt ist, was den Idealfall darstellt.

Jedoch ist ein solcher Idealfall mit herkömmlichen Chip-Anordnungen mit Sensorelektroden in der Regel nicht realisierbar. Fig.8A zeigt ein Substrat 800, einen vorgegebenen Bereich 801 auf dem Substrat 800, eine zu dispensierende Lösung 802, große Führungsvorsprünge 803, eine beim Dispensieren eingeschlossene Luftblase 804 zwischen der Lösung 802 und dem vorgegebenen Bereich 801, sowie durch die

großen Führungsvorsprünge 803 gebildete Kavität 806. Fig.8B zeigt ein Substrat 800, einen vorgegebenen Bereich 801 auf dem Substrat 800, eine zu dispensierende Lösung 802, kleine Führungsvorsprünge 805, eine beim Dispensieren eingeschlossene
5 Luftblase 804 zwischen der Lösung 802 und dem vorgegebenen Bereich 801, sowie durch die kleinen Führungsvorsprünge 805 gebildete Kavität 806.

Die Fig.8A entspricht der Fig.3B, wobei allerdings während des
10 Dispensierens eine Luftblase 804 zwischen der Lösung 802 und dem vorgegebenen 801 eingeschlossen wird. Da das Dispensieren bei den oben beschriebenen Anwendungen oftmals mit sehr kleinen Volumen stattfindet (beispielsweise mit Volumen im Nanoliter-Bereich), kann die Luftblase 804 sich nicht nach
15 oben bewegen, um in die die Lösung 802 umgebende Atmosphäre abgeleitet zu werden. Aus diesem Grund bleibt die Luftblase 804 unterhalb der Lösung 802 in Kontakt mit dem vorgegebenen Bereich 801, so dass dieser Bereich des vorgegebenen Bereichs 801 keine zu immobilisierenden Fängermoleküle in der Lösung
20 802 kontaktieren kann. Somit werden keine zu immobilisierenden Fängermoleküle auf jenen Bereich des vorgegebenen Bereichs 801, der unterhalb der Luftblase 804 liegt, immobilisiert, während auf dem Bereich des vorgegebenen Bereichs 801, der die Lösung 802 direkt kontaktiert, zu immobilisierende
25 Fängermoleküle in der Lösung 802 immobilisiert werden.

Somit führt eine unvollständige Benetzung des vorgegebenen Bereichs 801 mit der Lösung 802 zu dem unerwünschten Zustand, dass nach der Immobilisierungsphase ein Teilbereich des
30 vorgegebenen Bereichs 801 immobilisierte Fängermoleküle aufweist, während ein anderer Teilbereich des vorgegebenen Bereichs 801 keine immobilisierten Fängermoleküle aufweist. Im späteren Nachweisverfahren könnte eine solche, ungleichmäßige

Immobilisierung von Fängermolekülen auf dem vorgegebenen Bereich 801 zu unerwünschten Messartefakten führen.

Ein weiterer Nachteil bei solchen Dispensierverfahren im Stand der Technik liegt darin, dass wegen der kleinen Volumen, die bei solchen Dispensierverfahren verwendet werden, das Dispensieren an sich hinsichtlich des gewünschten Dispensierortes oft sehr unpräzise erfolgt. Wie oben erläutert, werden solche Dispensierverfahren im Stand der Technik oft mit sehr kleinen Volumen, zum Beispiel mit Volumen im Nanoliter-Bereich, durchgeführt. Das Volumen der zu dispensierenden Lösung erfährt daher an sich oft aufgrund seines Gewichtes, eine Gewichtskraft, die etwa so groß ist wie die Kraft durch den Luftwiderstand, den ein solches Volumen während des Dispensierens erfährt. Nach dem Austreten aus, zum Beispiel, einer Düse bei einem solchen Dispensierverfahren kann also vor dem Ruhen des Volumens der zu dispensierenden Lösung aufgrund dieses Luftwiderstandes zur Seite der Sollflugbahn dieses Volumens zwischen der Düse und dem Substrat wandern, was das genaue Platzieren des Volumens der zu dispensierenden Lösung auf einem bestimmten Ort des Substrats erschwert.

Ferner ist in [9] ein Mikroportionierer für Flüssigkeiten bekannt mit einem Mittel zur Erzeugung einer elektrischen Potentialdifferenz zwischen der Auslassöffnung einer Kapillare und einem ihr gegenüberliegenden Ort außerhalb der Kapillare, wobei das Mittel derart eingerichtet ist, dass aus der Kapillare austretende Tropfen mittels der elektrischen Potentialdifferenz abgerissen werden.

Weitere Vorrichtungen zum Aufbringen einer Flüssigkeit auf ein Substrat sind in [10], [11], [12] sowie [13] beschrieben.

Somit liegt der Erfindung das Problem zugrunde, die räumliche Genauigkeit, mit der ein Volumen der zu dispensierenden Lösung auf ein Substrat dispensiert werden kann, zu verbessern.

5

Dieses Problem wird mit einer Biosensorchip-Dispensier-Anordnung und einem Verfahren zum Dispensieren einer zu dispensierenden Lösung auf einen vorgegebenen Bereich eines Substrats unter Verwendung der Dispensier-Anordnung auf einem Biosensorchip mit den Merkmalen gemäß den unabhängigen Patentansprüchen gelöst.

10

Eine Biosensorchip-Dispensier-Anordnung weist ein Substrat auf. Das Substrat weist eine obere Oberfläche und eine untere Oberfläche auf. Weiterhin weist die Dispensier-Anordnung eine Dispensiervorrichtung zur Aufnahme einer zu dispensierenden Lösung auf. Die Dispensiervorrichtung ist in einem Abstand oberhalb der oberen Oberfläche des Substrats angeordnet derart, dass die zu dispensierende Lösung oberhalb eines vorgegebenen Bereichs der oberen Oberfläche des Substrats dispensiert werden kann, wobei der vorgegebene Bereich der oberen Oberfläche des Substrats derart eingerichtet ist, dass auf ihr Fängermoleküle immobilisierbar sind. Hierbei ist das Substrat elektrisch kontaktiert derart, dass zwischen dem vorgegebenen Bereich und der Dispensiervorrichtung ein elektrisches Potential erzeugt werden kann. Das zwischen dem vorgegebenen Bereich und der Dispensiervorrichtung erzeugte elektrische Potential ermöglicht, dass die Richtung des Dispensierens der zu dispensierenden Lösung zum vorgegebenen Bereich hin gesteuert werden kann.

15

20

25

30

Die Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß der Erfindung bringt den Vorteil, dass durch Anlegen eines elektrischen

Potentials zwischen zumindest dem vorgegebenen Bereich des Substrats und der Dispensiervorrichtung ein Volumen der zu dispensierenden Lösung aktiv in Richtung der Zielposition, das heißt des vorgegebenen Bereiches des Substrats,
5 elektrostatistisch hingezogen wird. Somit wird die Flugbahn eines auch sehr kleinen Volumens der zu dispensierenden Lösung aus der Dispensiervorrichtung durch die zwischen dem vorgegebenen Bereich des Substrats und der Dispensiervorrichtung existierenden elektrostatischen Feldlinien bestimmt, wodurch
10 ein seitliches Wandern des Volumens der zu dispensierenden Lösung ausserhalb der beabsichtigten Flugbahn des Volumens der zu dispensierenden Lösung reduziert und daher die ortsspezifische Genauigkeit, mit der das Volumen der zu dispensierenden Lösung auf das Substrat aufgebracht werden
15 kann, erhöht wird.

Des weiteren wird durch das aktive, elektostatische Hinziehen des Volumens der zu dispensierenden Lösung zu einem bestimmten vorgegebenen Bereich die Gefahr reduziert, dass beim
20 Dispensieren zwischen dem Volumen der zu dispensierenden Lösung und dem vorgegebenen Bereich des Substrats eine Luftblase eingeschlossen wird. Das Volumen der zu dispensierenden Lösung wird effektiv durch die Feldlinien zwischen der Dispensiervorrichtung und dem vorgegebenen
25 Bereich des Substrats auf diesen gezogen, so dass das Volumen der zu dispensierenden Lösung sich an den vorgegebenen Bereich eng anschmiegt, d.h. den vorgegebenen Bereich des Substrats vollständig und gleichmäßig benetzt.

30 Gemäß einem Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Biosensorchip-Dispensier-Anordnung ist die elektrische Kontaktierung des Substrats derart eingerichtet, dass das elektrische Potential ganzflächig an das Substrat angelegt

werden kann. In diesem Szenario besteht zwischen der gesamten oberen Oberfläche des Substrats und der Dispensiervorrichtung ein für das Steuern eines Volumens der zu dispensierenden Lösung aus der Düse zum Substrat hin maßgebendes Potential, und der vorgegebene Bereich des Substrats, auf den die zu dispensierende Lösung dispensiert werden soll, stellt eine gedanklich abgegrenzte Unterteilung der gesamten oberen Oberfläche des Substrats dar. Demnach trägt der vorgegebene Bereich gemäß diesem Ausführungsbeispiel dieselbe elektrostatische Ladung wie die gesamte obere Oberfläche des Substrats.

Bei einem ganzflächig auf das Substrat angelegten Potential sind vorzugsweise zwei Möglichkeiten hinsichtlich des Aufbaus des Substrats vorgesehen.

Bei der ersten Möglichkeit besteht das Substrat selbst aus einem elektrisch leitfähigen Material, und die elektrische Kontaktierung ist eine unmittelbare elektrische Kontaktierung zwischen dem Substrat selbst und einer mit dem Substrat gekoppelten Spannungsquelle. Mögliche elektrisch leitfähige Materialien, aus denen das Substrat bestehen könnte, sind beispielsweise Polysilizium oder unterschiedliche Metalle wie zum Beispiel Gold.

Da bei diesem Ausführungsbeispiel das Potential ganzflächig auf das Substrat angelegt werden kann, kommen Feldlinien zwischen der Dispensiervorrichtung und der oberen Oberfläche des Substrats nicht nur zwischen dem vorgegebenen Bereich des Substrats, auf den die zu dispensierende Lösung dispensiert werden soll, und der Dispensiervorrichtung, sondern auch zwischen anderen Bereichen auf der oberen Oberfläche des Substrats und der Dispensiervorrichtung zustande. In diesem

Fall wird der Flugweg des dispensierten Volumens der zu dispensierenden Lösung durch die kürzeste Feldlinie zu der oberen Oberfläche des Substrats hin bestimmt. Bei senkrecht zur oberen Oberfläche ausgerichteter Dispensiervorrichtung ist diese kürzeste Feldlinie diejenige Feldlinie, die senkrecht zu dem vorgegebenen Bereich auf der oberen Oberfläche des Substrats verläuft. Aus diesem Grund ist es bei einem solchen Ausführungsbeispiel wichtig, die laterale Position der Dispensiervorrichtung möglichst genau oberhalb des vorgegebenen Bereichs des Substrats, auf den die zu dispensierende Lösung dispensiert werden soll, zu positionieren, so dass die die Flugbahn des zu dispensierenden Lösung bestimmenden Feldlinien zwischen der Dispensiervorrichtung und dem vorgegebenen Bereich des Substrats diejenige Feldlinie aus der Mehrzahl der Feldlinien ist, die am kürzesten ist.

Bei einem zweiten Ausführungsbeispiel, bei dem das Potential ganzflächig auf die obere Oberfläche des Substrats angelegt ist, besteht das Substrat aus einem nicht elektrisch leitfähigen Material und die elektrische Kontaktierung ist eine mittelbare elektrische Kontaktierung zwischen dem Substrat und einem elektrisch leitfähigen, mit einer Spannungsquelle gekoppelten Körper. Bei diesem Ausführungsbeispiel wird das Volumen der zu dispensierenden Lösung nicht direkt auf dem elektrisch leitfähigen Material, sondern auf das nicht elektrisch leitfähige Material des Substrats dispensiert. Ein bevorzugtes, nicht elektrisch leitfähiges Material ist Siliziumdioxid oder Siliziumnitrid. Bevorzugte, elektrisch leitfähige Materialien, aus denen der mit der Spannungsquelle gekoppelte Körper geschaffen sein kann, umfassen alle Metalle mit hoher elektrischer Leitfähigkeit. Beispielsweise kann Aluminium, Gold, Platin,

Kupfer, Wolfram oder Palladium als Material für den elektrisch leitfähigen Körper verwendet werden.

Gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung ist dieser
5 elektrisch leitfähige, mit einer Spannungsquelle verbundene Körper innerhalb des Substrates zwischen der oberen Oberfläche und der unteren Oberfläche des Substrats angeordnet.

Der elektrisch leitfähige, mit einer Spannungsquelle
10 verbundene Körper ist gemäß einem anderen Ausführungsbeispiel der Erfindung unterhalb der unteren Oberfläche des Substrats angeordnet.

Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung ist die
15 elektrische Kontaktierung derart geschaffen, dass das elektrische Potential auf nur einen einzelnen vorgegebenen Bereich des Substrats angelegt werden kann. Gemäß diesem Ausführungsbeispiel der Erfindung bestehen nur zwischen dem vorgegebenen Bereich des Substrats und der
20 Dispensiervorrichtung Feldlinien, die ein elektrisches Feld symbolisch darstellen, das ein Volumen der zu dispensierenden Lösung zum Substrat hin zieht. Auf andere Bereiche des Substrats, die nicht der vorgegebene Bereich des Substrats sind, wird entweder kein Potential oder ein das Volumen der zu
25 dispensierenden Lösung abstoßendes Potential angelegt. Da Feldlinien, entlang derer die zu dispensierende Lösung zum Substrat hin angezogen wird, nur zwischen dem gewünschten vorgegebenen Bereich des Substrats und der Dispensiervorrichtung bestehen, ist gemäß diesem
30 Ausführungsbeispiel der Erfindung die genaue Positionierung der Dispensiervorrichtung oberhalb des vorgegebenen Bereiches des Substrats nicht von der Bedeutung wie bei den

Ausführungsbeispielen der Erfindung, bei welchen das Potential ganzflächig an das Substrat angelegt wird.

Bevorzugt besteht das Substrat aus einem nicht elektrisch
5 leitfähigem Material und der vorgegebene Bereich des Substrats
ist eine Elektrode, die mit einer Spannungsquelle gekoppelt
ist. Gemäß einem solchen Ausführungsbeispiel der Erfindung ist
die Elektrode, also der vorgegebene Bereich des Substrats,
eine von einer Mehrzahl von Elektroden auf der oberen
10 Oberfläche des Substrats, auf die Positionsspezifisch relativ
zu den anderen Elektroden auf der Oberfläche des Substrats ein
das Volumen der zu dispensierenden Lösung anziehendes
Potential angelegt werden kann.

15 Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung kann
die Elektrode nicht nur oberhalb der Oberfläche des Substrats,
sondern auch unterhalb der oberen Oberfläche des Substrats
angeordnet sein. Gemäß einem solchen Ausführungsbeispiel wird
die zu dispensierende Lösung nicht direkt auf die Elektrode
20 selbst dispensiert, sondern auf das elektrisch nicht
leitfähige Material des Substrats.

Gemäß einem besonders bevorzugten Ausführungsbeispiel der
Erfindung weist die Elektrode, die den vorgegebenen Bereich
25 des Substrats darstellt, Gold auf. Die Verwendung von Gold
ermöglicht nicht nur eine hohe elektrische Leitfähigkeit,
sondern auch die Immobilisierung von auf der Elektrode
aufgebrachten Fängermolekülen mittels einer bekannten Gold-
Schwefel-Kopplung.

30

Bei allen vorangegangenen Ausführungsbeispielen ist ein
geeignetes, nicht elektrisch leitfähiges Material
Siliziumdioxid oder Siliziumnitrid. Je nach Verwendungszweck

können jedoch andere Materialien, z.B. polymerische Materialien wie Polyethylen, Polypropylen, Polyethylen-Polypropylen Block Copolymere, Polystyrol, Aluminiumoxid, Titanoxid, sowie Tantaloxid verwendet werden.

5

Gemäß einem Ausführungsbeispiel der Erfindung ist die Dispensiervorrichtung eine Düse. Bevorzugt ist die Düse derart eingerichtet, dass die zu dispensierende Lösung in Volumen bis zu einem Nanoliter dispensiert werden kann. Zu
10 Mikrodispensierzwecken sind beispielsweise Piezomikrodüsen bevorzugt.

Bei einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung enthält die Dispensiervorrichtung, beispielsweise eine Düse, zu
15 immobilisierende Fängermoleküle. Dadurch, dass die zu dispensierende Lösung auf einen bestimmten vorgegebenen Bereich des Substrats dispensiert wird, werden die in der zu dispensierenden Lösung enthaltenen Fängermoleküle auf dem vorgegebenen Bereich des Substrats ortsspezifisch aufgebracht,
20 so dass diese auf dem Substrat immobilisiert werden können. Dies setzt voraus, dass die Beschaffenheit des vorgegebenen Bereichs derart ist, dass eine chemische, d.h. kovalente, Bindung zwischen dem zu immobilisierenden Fängermolekül und sich selbst möglich ist. Die Immobilisierung eines in der zu
25 dispensierenden Lösung enthaltenen Fängermoleküls je nach Aufbau des Substrats kann also auf ein entweder elektrisch leitfähiges Material oder ein nicht elektrisch leitfähiges Material erfolgen.

30 Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung wird oberhalb der oberen Oberfläche des Substrats eine Dielektrikumschicht angeordnet, so dass die Dielektrikumschicht die obere Oberfläche des Substrats sowie,

falls vorhanden, die auf der oberen Oberfläche des Substrats angeordnete Elektrode bedeckt. Zwar wird dadurch die eventuell auf der Oberfläche des Substrats sich befindliche Elektrode bedeckt, jedoch wird diese durch eine solche

5 Dielektrikumschicht von äußeren Einflüssen geschützt. Ob eine Dielektrikumschicht auf die obere Oberfläche des Substrats aufgebracht wird, hängt beispielsweise also davon ab, wie die zu immobilisierenden Fängermoleküle immobilisiert werden sollen oder auch wie das elektrische Potential zwischen dem

10 vorgegebenen Bereich des Substrats und der Dispensiervorrichtung der Dispensier-Anordnung erzeugt werden soll.

Eine solche Dielektrikumschicht die auf die obere Oberfläche

15 des Substrats sowie, falls vorhanden, auf die obere Oberfläche des Substrats angeordnete Elektrode aufgebracht werden kann, kann Siliziumdioxid oder Siliziumnitrid aufweisen.

Gemäß einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung sind

20 auf der oberen Oberfläche oder, falls vorhanden, auf der Dielektrikumschicht seitlich des vorgegebenen Bereiches sich nach oben hin erstreckende Führungsvorsprünge angeordnet.

Solche Führungsvorsprünge weisen Führungsflächen auf, die nach

25 innen hin zum vorgegebenen Bereich führen. Solche Führungsvorsprünge können verwendet werden, um die zu dispensierende Lösung gezielt oberhalb des vorgegebenen Bereiches des Substrats zu sammeln. Der Effekt der Führungsvorsprünge kommt insbesondere in den Fällen zum

30 tragen, bei denen ein Fehlplatzieren des Volumens der zu dispensierenden Lösung seitlich oberhalb des vorgegebenen Bereichs des Substrats vermieden werden soll. Dies könnte beispielsweise bei dem oben erwähnten Ausführungsbeispiel der

Fall sein, bei dem ein Potential ganzflächig auf das Substrat angelegt werden kann, so dass zwischen der Dispensiervorrichtung und dem Substrat mehrere Feldlinien die Flugbahn eines Volumens der zu dispensierenden Lösung beeinflussen können. Dadurch könnte es zu einem unerwünschten „Wegfliessen“ des Volumens der zu dispensierenden Lösung aus dem vorgegebenen Bereich hinaus auf der Oberfläche des Substrats kommen. Ein solches „Wegfliessen“ sollte daher vermieden werden.

10

Bei einem Verfahren zum Dispensieren einer zu dispensierenden Lösung auf einen vorgegebenen Bereich eines Substrats unter Verwendung der Dispensier-Anordnung wie oben erläutert, werden die Dispensiervorrichtung und/oder das Substrat relativ zueinander bewegt derart, dass nach vollzogener Bewegung die Dispensiervorrichtung oberhalb des vorgegebenen Bereichs zum Ruhen kommt. Der vorgegebene Bereich des Substrats ist derart eingerichtet, dass auf diesem Fängermoleküle immobilisierbar sind. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass die Oberfläche des Substrats in dem vorgegebenen Bereich selbst oder eine auf dem Substrat in dem vorgegebenen Bereich aufgebraute zusätzliche Schicht derart eingerichtet ist dass auf dieser Fängermoleküle immobilisierbar sind. Ein elektrisches Potential wird zwischen dem vorgegebenen Bereich des Substrats und der Dispensiervorrichtung angelegt. Die Dispensiervorrichtung wird zum Dispensieren eines Volumens der zu dispensierenden Lösung veranlasst. Man lässt das zwischen der Dispensiervorrichtung und dem vorgegebenen Bereich des Substrats existierende Potential auf das dispensierte Volumen der zu dispensierenden Lösung wirken, so dass ein Volumen der zu dispensierenden Lösung in Richtung des vorgegebenen Bereichs hin gesteuert wird.

Ausführungsbeispiele der Erfindung sind in den Figuren dargestellt und werden im weiteren näher erläutert.

Es zeigen

5

Fig.1 eine schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels der erfindungsgemäßen Biosensorchip-Dispensier-Anordnung, bei dem ein Potential ganzflächig an das Substrat angelegt werden kann;

10

Fig.2 ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Biosensorchip-Dispensier-Anordnung, bei der positionsspezifisch auf das Substrat unterschiedliche Potentialien an unterschiedliche Bereiche des Substrats angelegt werden können;

15

Fig.3 eine schematische Darstellung verschiedener Biosensorchip-Dispensier-Anordnungen gemäß dem Stand der Technik;

20

Fig.4 eine schematische Darstellung eines Ausführungsbeispiels der erfindungsgemäßen Biosensorchip-Dispensier-Anordnung, bei der ein Potential ganzflächig entlang des Substrats mittels eines in dem Substrat sich befindlichen Körpers erzeugbar ist;

25

Fig.5 ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Biosensorchip-Dispensier-Anordnung, bei der ein Potential ganzflächig entlang des Substrats mittels eines unterhalb des Substrats sich befindlichen Körpers erzeugbar ist;

30

Fig.6 ein Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Biosensorchip-Dispensier-Anordnung, bei der

35

unterschiedliche Potentiale an unterschiedliche vorgegebene Bereiche des Substrats angelegt werden können und bei dem eine Dielektrikumschicht oberhalb der oberen Oberfläche des Substrats aufgebracht ist;

5

Fig.7 ein adressierbares Substrat mit mehreren vorgegebenen Bereichen gemäß dem Stand der Technik;

10

Fig.8 eine schematische Darstellung einer unvollständigen Benetzung eines vorgegebenen Bereichs eines Substrats unter Verwendung einer Dispensier-Anordnung gemäß dem Stand der Technik.

15

Fig.1 zeigt ein Substrat 100, vorgegebene Bereiche 101 des Substrats 100, eine Spannungsquelle 102, eine Dispensiervorrichtung 103 (hier eine Düse 103), eine zu dispensierende Lösung 104, Feldlinien 105, entlang derer die zu dispensierende Lösung 104 zum Substrat 100 hin angezogen wird, und eine Erdung 106.

20

25

30

In dem in der **Fig.1** gezeigten Ausführungsbeispiel ist das Substrat 100 aus einem elektrisch leitfähigem Material, so dass zum Erzeugen eines elektrischen Potentials auf der gesamten Oberfläche des Substrats 100 das Substrat 100 mit einer Spannungsquelle 102 direkt, d.h. unmittelbar, gekoppelt ist. Das Substrat 100 weist mehrere vorgegebene Bereiche 101 auf, wovon, elektrisch gesehen, jeder vorgegebene Bereich 101 elektrisch von der umgebenen oberen Oberfläche des Substrats 100 getrennt ist. Die in der Düse 103 enthaltene, zu dispensierende Lösung 104 steht in elektrischem Kontakt mit der Düse 103. Da die Düse 103 aufgrund der Erdung 106 geerdet ist, ist die in der Düse 103 enthaltene, zu dispensierende Lösung 104 ebenfalls geerdet. Aus diesem Grund besteht zwischen der oberen Oberfläche des Substrats 100 mit den

vorgegebenen Bereichen 101 des Substrats 100 und der zu dispensierenden Lösung 104 ein elektrisches Potential, das durch die mehreren Feldlinien 105 symbolisch dargestellt ist. Da nicht nur zwischen dem gewünschten, hier dem zentralen, vorgegebenen Bereich 101 und der zu dispensierenden Lösung 104 ein elektrisches Feld besteht, sondern auch zwischen der Düse 103 und der oberen Oberfläche den umgebenden Bereichen des Substrats 100 sowie den anderen vorgegebenen Bereichen 101 des Substrats 100, sollte die Düse 103 direkt oberhalb des gewünschten, hier des zentralen, vorgegebenen Bereiches 101 des Substrats 100 positioniert werden, so dass das dispensierte Volumen der zu dispensierenden Lösung 104 entlang der kürzesten Feldlinie, hier der Feldlinie 107, zum gewünschten vorgegebenen Bereich 101 des Substrats 100 gesteuert werden kann.

Fig.2 zeigt ein Substrat 200, einen positiv geladenen, vorgegebenen Bereich 201 des Substrats 200, eine Dispensiervorrichtung 202 (hier eine Düse 202), eine zu dispensierende Lösung 203, Feldlinien 204, entlang derer die zu dispensierende Lösung 203 zum Substrat 200 hin angezogen wird, Feldlinien 205, entlang derer die zu dispensierende Lösung 203 vom Substrat 200 abgestoßen wird, mehrere negativ geladenen vorgegebenen Bereiche 206 des Substrats 200, und eine Erdung 207.

Das Substrat 200 besteht aus einem nicht elektrisch leitfähigen Material, zum Beispiel aus SiO_2 , so dass die vorgegebenen Bereiche 201, 206 des Substrats 200 elektrisch isoliert voneinander angeordnet sind und bleiben. Aus diesem Grund können verschiedene Potentiale auf verschiedene vorgegebene Bereiche 201, 206 des Substrats 200 angelegt werden.

In der in Fig.2 gezeigten Ausführungsform ist es gewünscht, die zu dispensierende Lösung 203 auf den vorgegebenen Bereich 201 zu dispensieren, wobei auf die vorgegebenen Bereiche 206
5 des Substrats 200 keine zu dispensierende Lösung 203 dispensiert werden soll. Tritt ein Volumen der zu dispensierenden Lösung 203 aus der Düse 202 heraus, wird dieses aufgrund der zwischen dem vorgegebenen Bereich 201 des Substrats 200 und der Düse 202 existierenden, anziehenden
10 elektrischen Potential entlang den Feldlinien 204 zu dem vorgegebenen Bereich 201 des Substrats 200 hingezogen. Hierbei wird durch die Feldlinien 205, entlang derer die zu dispensierende Lösung 203 vom Substrat 200 abgestoßen wird, vermieden, dass das Volumen der zu dispensierenden Lösung 203
15 zu anderen Orten, beispielsweise zu den vorgegebenen Bereichen 206 oder zu einem anderen Ort auf der Oberfläche des Substrats 200, hingezogen wird. Hierfür sollte jeder vorgegebene Bereich 201, 206 des Substrats 200 einzeln mit einer Spannungsquelle (hier nicht gezeigt) gekoppelt werden. Demnach erfolgt das
20 Anlegen eines positionsspezifischen Potentials an einen bestimmten vorgegebenen Bereich des Substrats 200, hier an den vorgegebenen Bereich 201, gesteuert mittels eines Computers sowie der einzelnen, zwischen dem vorgegebenen Bereichen 201, 206 und der Spannungsquelle (nicht gezeigt) existierenden
25 Kopplungen.

Fig.4 zeigt ein Substrat 400, mehrere vorgegebene Bereiche 401 auf der oberen Oberfläche des Substrats 400, eine Spannungsquelle 402, eine Dispensiervorrichtung 403 (hier eine
30 Düse 403), eine zu dispensierende Lösung 404, Feldlinien 405, entlang derer die zu dispensierende Lösung 404 zum Substrat 400 hin angezogen wird, einen Körper 406 aus elektrisch

leitfähigem Material, eine Erdung 407 und die kürzeste Feldlinie 408 zwischen der Düse 403 und dem Substrat 400.

Bei dem in der **Fig.4** gezeigten Ausführungsbeispiel besteht das Substrat 400 aus nicht elektrisch leitfähigem Material und die vorgegebenen Bereiche 401 auf der oberen Oberfläche des Substrats 400 sind als elektrische Bereiche der oberen Oberfläche des Substrats 400 zu verstehen. Wie bereits oben für die **Fig.1** erläutert, ist es daher wichtig, dass die Düse 403 genau oberhalb des gewünschten vorgegebenen Bereiches des Substrats 400, dass heißt oberhalb des in der **Fig.4** zentralen vorgegebenen Bereiches 401, positioniert werden muss, so dass das Volumen der zu dispensierenden Lösung 404 entlang der kürzesten Feldlinie 408 zwischen der Düse 403 und dem Substrat 400 zu diesem gewünschten vorgegebenen Bereich 401 des Substrats 400 gesteuert werden kann.

Wie anhand der Plus-Zeichen in der **Fig.4** zu sehen ist, ist mittels des zwischen der oberen Oberfläche des Substrats 400 und der unteren Oberfläche des Substrats 400 eingebrachten Körpers 406 ein Potential ganzflächig auf die obere Oberfläche des Substrats 400 erzeugbar. Der Körper 406 ist direkt mit einer Spannungsquelle 402 gekoppelt und besteht vorzugsweise aus Metallen mit einer hohen Leitfähigkeit, wie beispielsweise Aluminium, Kupfer, Gold, Platin, Wolfram oder Palladium.

Fig.5 zeigt ein Substrat 500, mehrere vorgegebene Bereiche 501 auf der oberen Oberfläche des Substrats 500, eine Spannungsquelle 502, eine Dispensiervorrichtung 503 (hier eine Düse 503), eine zu dispensierende Lösung 504, Feldlinien 505, entlang derer die zu dispensierende Lösung 504 zum Substrat 500 hin angezogen wird, einen Körper aus elektrisch leitfähigem Material 506 unterhalb der unteren Oberfläche des

Substrats 500, eine Erdung 507 und eine kürzeste Feldlinie 508 zwischen der Düse 503 und dem Substrat 500.

Der in der Fig.5 gezeigte Körper 506 befindet sich unter der unteren Oberfläche des Substrats 500. Ansonsten gilt die Erläuterung für die Fig.4 entsprechend für die Fig.5.

Die Fig.6 zeigt ein Substrat 600, einen gewünschten vorgegebenen Bereich 601, auf den eine zu dispensierende Lösung 603 dispensiert werden soll, eine Dispensiervorrichtung 602, Feldlinien 604, entlang derer die zu dispensierende Lösung 603 zum Substrat 600 hin angezogen wird, Feldlinien 605, entlang derer die zu dispensierende Lösung 603 vom Substrat 600 abgestoßen wird, mehrere vorgegebene Bereiche 606, auf die zu dispensierende Lösung 603 nicht dispensiert werden soll, eine Erdung 607 und eine Dielektrikumschicht 608 auf der oberen Oberfläche des Substrats 600. Die Erläuterung der Fig.2 gilt entsprechend für die Fig.6.

Die Fig.6 unterscheidet sich von der Fig.2 darin, dass auf der oberen Oberfläche des Substrats 600 eine Dielektrikumschicht 608 aufgebracht ist. Demnach werden Fängermoleküle, die in der zu dispensierenden Lösung 603 enthalten sind, nicht direkt auf den vorgegebenen Bereich 601 (der für sich vorzugsweise eine Elektrode ist) dispensiert, sondern oberhalb des vorgegebenen Bereichs 601 auf die Dielektrikumschicht 608 dispensiert.

Vorzugsweise könnte die Dielektrikumschicht 608 aus dem selben, nicht elektrisch leitfähigen Material wie das Substrat 600 bestehen. Ein geeignetes, nicht elektrisch leitfähiges Material zu diesem Zweck ist, wie für die Fig.2 bereits erläutert, Siliziumdioxid oder Siliziumnitrid.

Die aufgebrauchte Dielektrikumschicht 608 kann zum Schutz der vorgegebenen Bereiche 601, 606 des Substrats 600 vorgesehen sein, so dass Fängermoleküle die in der zu dispensierenden Lösung 603 enthalten sind, nicht direkt auf dem leitenden Material des jeweiligen vorgegebenen Bereichs 601, 606 dispensiert werden, sondern auf die Dielektrikumschicht 608 oberhalb des jeweiligen vorgegebenen Bereichs 601, 606. In dieser Hinsicht kann es auch vorteilhaft sein, die Dielektrikumschicht 608 nicht stoffbündig mit dem Material des Substrats 600 auszubilden, so dass die Dielektrikumschicht 608 nach dem Dispensieren unterschiedlicher Fängermoleküle auf den jeweiligen vorgegebenen Bereichen 601, 606 zur weiteren Auswertung bzw. Erfassung von dem Substrat 600 mit seinen vorgegebenen Bereichen 601, 606 getrennt werden kann. Dies hat den Vorteil, dass die Positionsspezifität der vorgegebenen Bereiche 601, 606 des Substrats 600 eine entsprechende Positionsspezifität der jeweils dispensierten Lösung 606 auf der Dielektrikumschicht 608 ergibt. Ein solcher spezifischer Positionstransfer von den jeweiligen vorgegebenen Bereichen 601, 606 des Substrats 600 auf die Dielektrikumschicht 608 bringt den Vorteil mit sich, dass unter Verwendung immer neuer Dielektrikumschichten 608 die Dispensier-Anordnung, bestehend aus dem Substrat 600, den vorgegebenen Bereichen 601, 606, die Düse 602 sowie die Erdung 607, wiederholt verwendbar ist.

Die Fig.7 und die Fig.8 sind bereits in dem einleitenden Teil im Lichte des Standes der Technik erläutert worden.

Die folgenden Referenzen wurden in diesem Dokument zitiert:

- [1] M. Paeschke et al., Electroanalysis 1996, 7, No. 1, p.
1-8
- 5 [2] R. Hintzsche et al., "Microbiosensors using electrodes
made in Si-technology", in "Frontiers in Biosensorics I
- Fundamental Aspects", F. W. Scheller et al. ed., 1997,
Birkhauser Verlag Basel
- 10 [3] WO 93/22678
- [4] DE 196 10 115 A1
- 15 [5] US Serial No 60 / 007840
- [6] Peter Van Gerwen et al., Transducers '97, p. 907-910
- [7] Christian Krause et al., Langmuir, Vol. 12, No. 25, 1996
20 p. 6059-6064
- [8] V. M. Mirsky, Biosensors & Bioelectronics 1997, Vol. 12
No. 9-10, pp. 977-989
- 25 [9] DE 24 54 104 A1
- [10] US 3,914,312
- [11] WO 98/56894
- 30 [12] DE 42 29 005 A1
- [13] US 4,740,799

Bezugszeichenliste

- 100 Substrat
- 101 Vorgegebene Bereiche
- 102 Spannungsquelle
- 103 Dispensiervorrichtung (hier eine Düse)
- 104 Zu dispensierende Lösung
- 105 Feldlinien, entlang derer die zu dispensierende Lösung
104 zum Substrat 100 hin angezogen wird
- 106 Erdung
- 107 Kürzeste Feldlinie zwischen der Düse 103 und dem Substrat
100

- 200 Substrat
- 201 Positiv geladene, vorgegebene Bereiche
- 202 Dispensiervorrichtung (hier eine Düse)
- 203 Zu dispensierende Lösung
- 204 Feldlinien, entlang derer die zu dispensierende Lösung
203 zum Substrat 200 hin angezogen wird
- 205 Feldlinien, entlang derer die zu dispensierende Lösung
203 vom Substrat 200 abgestoßen wird
- 206 Negativ geladene, vorgegebene Bereiche
- 207 Erdung

- 300 Substrat
- 301 Vorgegebene Bereiche
- 302 Dispensiervorrichtung (hier Düse)
- 303 Zu dispensierende Lösung
- 304 Große Führungsvorsprünge
- 305 Kleine Führungsvorsprünge
- 306 Durch die Führungsvorsprünge gebildete Kavität

- 400 Substrat
- 401 Vorgegebene Bereiche

- 402 Spannungsquelle
- 403 Dispensiervorrichtung (hier Düse)
- 404 Zu dispensierende Lösung
- 405 Feldlinien, entlang derer die zu dispensierende Lösung
404 zum Substrat 400 hin angezogen wird
- 406 Körper aus elektrisch leitfähigem Material
- 407 Erdung
- 408 Kürzeste Feldlinie zwischen der Düse 403 und dem Substrat
400

- 500 Substrat
- 501 vorgegebene Bereiche
- 502 Spannungsquelle
- 503 Dispensiervorrichtung (hier Düse)
- 504 Zu dispensierende Lösung
- 505 Feldlinien, entlang derer die zu dispensierende Lösung
504 zum Substrat 500 hin angezogen wird
- 506 Körper aus elektrisch leitfähigem Material
- 507 Erdung
- 508 Kürzeste Feldlinie zwischen der Düse 503 und dem Substrat
500

- 600 Substrat
- 601 Positiv geladener, vorgegebener Bereich
- 602 Dispensiervorrichtung (hier eine Düse)
- 603 Zu dispensierende Lösung
- 604 Feldlinien, entlang derer die zu dispensierende Lösung
603 zum Substrat 600 hin angezogen wird
- 605 Feldlinien, entlang derer die zu dispensierende Lösung
603 vom Substrat 600 abgestoßen wird
- 606 Negativ geladene, vorgegebene Bereiche
- 607 Erdung
- 608 Dielektrikumschicht auf der oberen Oberfläche des
Substrats

600

700 Chip/Substrat

701 vorgegebene Bereiche

800 Substrat

801 Vorgegebener Bereich

802 Zu dispensierende Lösung

803 Große Führungsvorsprünge

804 Beim Dispensieren eingeschlossene Luftblase

805 Kleine Führungsvorsprünge

806 Durch die Führungsvorsprünge gebildete Kavität

Patentansprüche

1. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung, mit
 - einem Substrat, das eine obere Oberfläche und eine
5 untere Oberfläche aufweist; und
 - einer Dispensiervorrichtung zur Aufnahme einer zu
dispensierenden Lösung, welche Dispensiervorrichtung in
einem Abstand oberhalb der oberen Oberfläche des
Substrats angeordnet ist derart, dass die zu
10 dispensierende Lösung oberhalb eines vorgegebenen
Bereichs der oberen Oberfläche des Substrats dispensiert
werden kann, wobei der vorgegebene Bereich der oberen
Oberfläche des Substrats derart eingerichtet ist, dass
auf ihr Fängermoleküle immobilisierbar sind,
 - 15 • wobei das Substrat elektrisch kontaktiert ist derart,
dass zwischen dem vorgegebenen Bereich und der
Dispensiervorrichtung ein elektrisches Potential erzeugt
werden kann, so dass die Richtung des Dispensierens der
zu dispensierenden Lösung zum vorgegebenen Bereich hin
20 gesteuert werden kann.
2. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 1;
bei der die elektrische Kontaktierung derart ist, dass das
elektrische Potential ganzflächig auf das Substrat angelegt
25 werden kann.
3. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 2,
bei der das Substrat aus einem elektrisch leitfähigen
Material besteht, und die elektrische Kontaktierung eine
30 unmittelbare elektrische Kontaktierung zwischen dem Substrat
und einer mit dem Substrat gekoppelten Spannungsquelle ist.

4. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 2,

bei der das Substrat aus einem nicht elektrisch leitfähigen Material besteht, und die elektrische Kontaktierung eine mittelbare elektrische Kontaktierung zwischen dem Substrat und einem elektrisch leitfähigen, mit einer Spannungsquelle
5 gekoppelten Körper ist.

5. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 4, bei der der mit einer Spannungsquelle verbundene Körper

- innerhalb des Substrats zwischen der oberen Oberfläche
10 und der unteren Oberfläche des Substrats; oder
- unterhalb der unteren Oberfläche des Substrats angeordnet ist.

6. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 1,
15 bei der die elektrische Kontaktierung derart ist, dass das elektrische Potential an einen einzelnen vorgegebenen Bereich des Substrats angelegt werden kann.

7. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 6,
20 bei der das Substrat aus einem nicht elektrisch leitfähigen Material besteht, und der vorgegebene Bereich des Substrats eine Elektrode ist, die mit einer Spannungsquelle gekoppelt ist.

25 8. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 7, bei der die Elektrode

- auf der oberen Oberfläche des Substrats; oder
- unterhalb der oberen Oberfläche des Substrats
angeordnet ist.

30 9. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 7 oder 8, bei der die Elektrode Gold aufweist.

10. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß einem der Ansprüche 4, 5, 7, 8 oder 9,
bei der das nicht elektrisch leitfähige Material
- 5 Siliziumdioxid, Siliziumnitrid, Polyethylen, Polypropylen, Polyethylen-Polypropylen Block Copolymere, Polystyrol, Aluminiumoxid, Titanoxid oder Tantaloxid aufweist.
11. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß einem der
- 10 vorangegangenen Ansprüche,
bei der die Dispensiervorrichtung eine Düse ist.
12. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 11,
bei der die Düse derart eingerichtet ist, dass die zu
- 15 dispensierende Lösung in Volumen bis zu 0,1 nl oder geringer dispensiert werden kann.
13. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche,
- 20 bei der die zu dispensierende Lösung auf dem vorgegebenen Bereich zu immobilisierende Fängermoleküle enthält.
14. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche,
- 25 bei der oberhalb der oberen Oberfläche des Substrats eine Dielektrikumschicht angeordnet ist, so dass die Dielektrikumschicht die obere Oberfläche des Substrats sowie, falls vorhanden, die auf der oberen Oberfläche des Substrats angeordnete Elektrode bedeckt.
- 30
15. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß Anspruch 14,
bei der die Dielektrikumschicht Siliziumdioxid oder Siliziumnitrid aufweist.

16. Biosensorchip-Dispensier-Anordnung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche,
bei der auf der oberen Oberfläche oder, falls vorhanden, auf
5 der Dielektrikumschicht seitlich des vorgegebenen Bereichs sich nach oben hin erstreckende Führungsvorsprünge angeordnet sind.

17. Verfahren zum Dispensieren einer zu dispensierenden
10 Lösung auf einen vorgegebenen Bereich eines Substrats unter Verwendung der Dispensier-Anordnung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche auf einem Biosensorchip, wobei der vorgegebene Bereich des Substrats derart eingerichtet ist, dass auf ihr Fängermoleküle immobilisierbar sind,

15 • bei dem die Dispensiervorrichtung und/oder das Substrat relativ zueinander bewegt werden derart, dass nach vollzogener Bewegung die Dispensiervorrichtung oberhalb des vorgegebenen Bereichs zum Ruhen kommt;

• bei dem zwischen dem vorgegebenen Bereich und der
20 Dispensiervorrichtung ein elektrisches Potential angelegt wird;

• bei dem die Dispensiervorrichtung zum Dispensieren eines Volumens der zu dispensierenden Lösung veranlasst wird; und

25 • bei dem man das zwischen der Dispensiervorrichtung und dem vorgegebenen Bereich existierende Potential auf das dispensierte Volumen der zu dispensierenden Lösung wirken lässt, so dass das Volumen der zu dispensierenden Lösung in Richtung des vorgegebenen Bereichs hin
30 gesteuert wird.

18. Verfahren gemäß Anspruch 17,

bei dem die Dispensieranordnung eine Mehrzahl vorgegebener Bereiche auf dem Substrat aufweist, an die jeweils alternierende Potentiale angelegt werden.

FIG 1

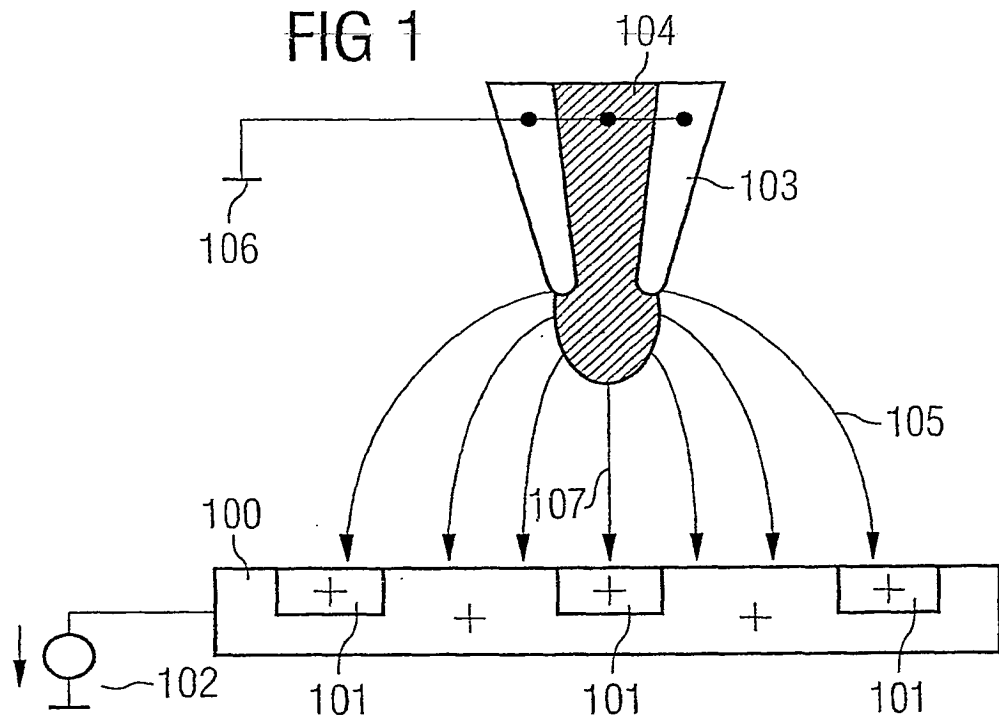


FIG 2

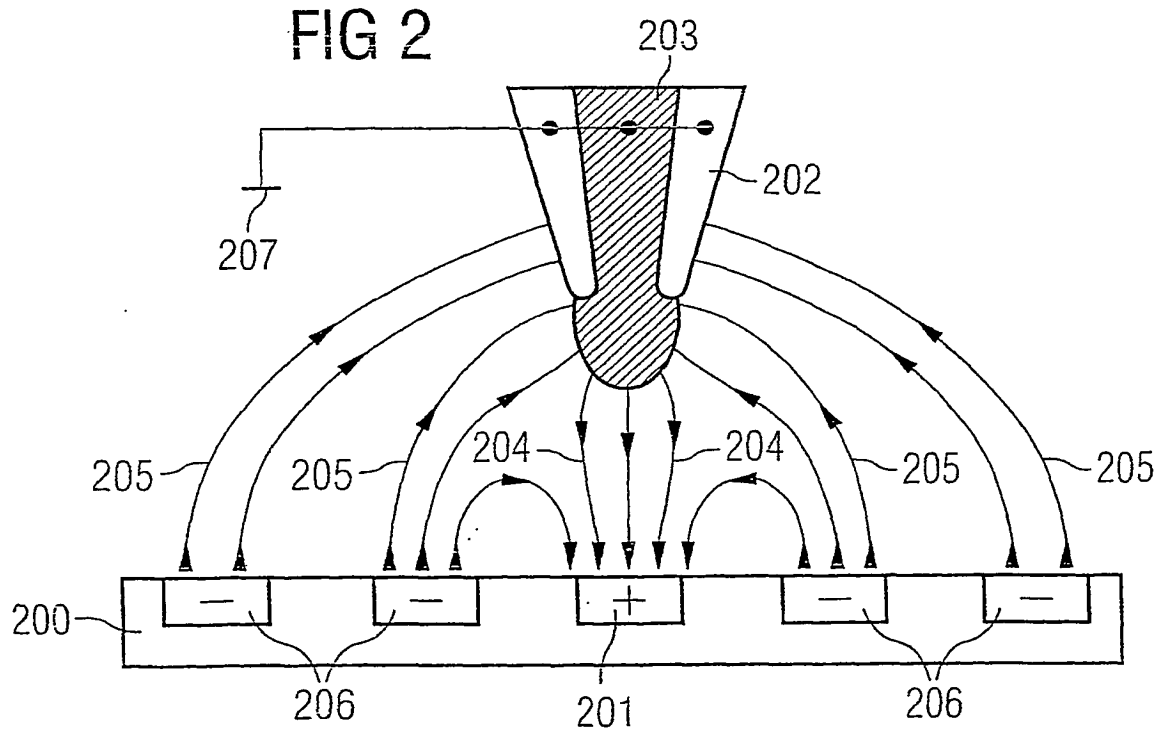


FIG 3

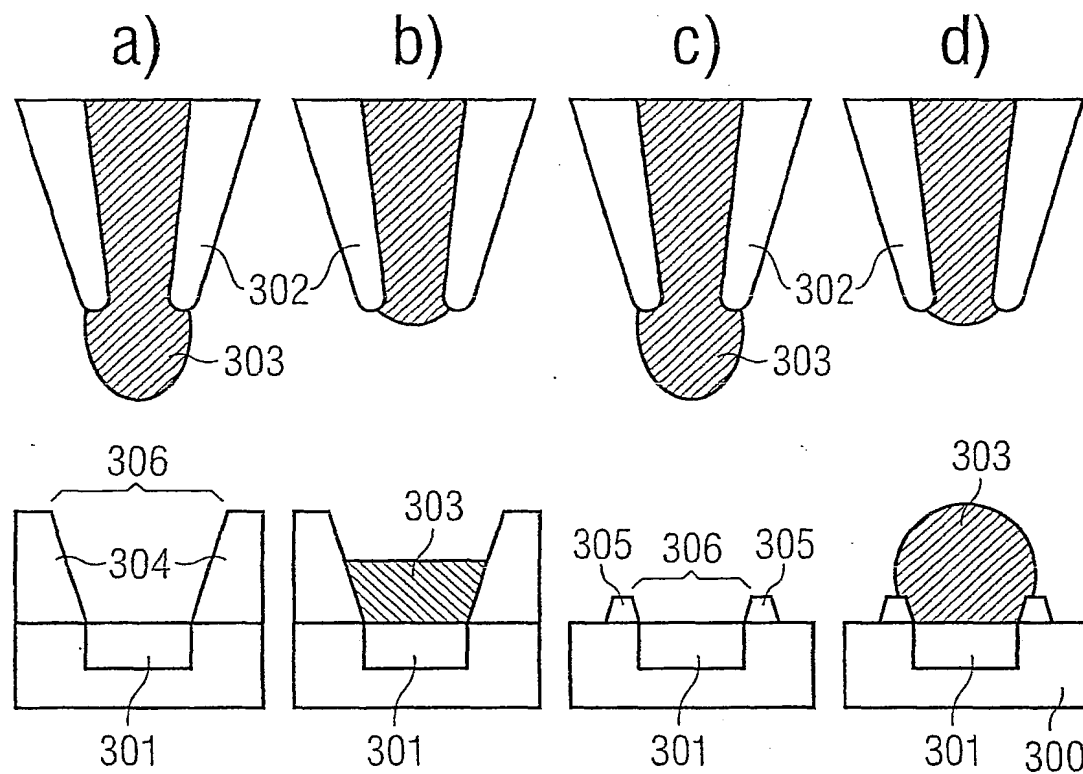


FIG 8

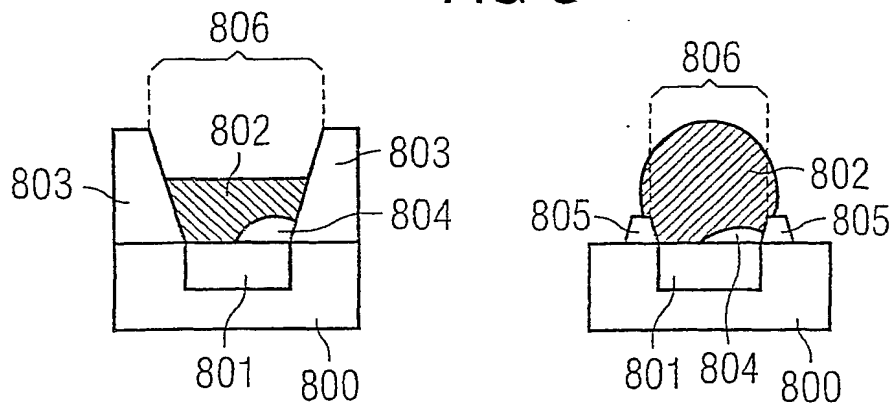


FIG 4

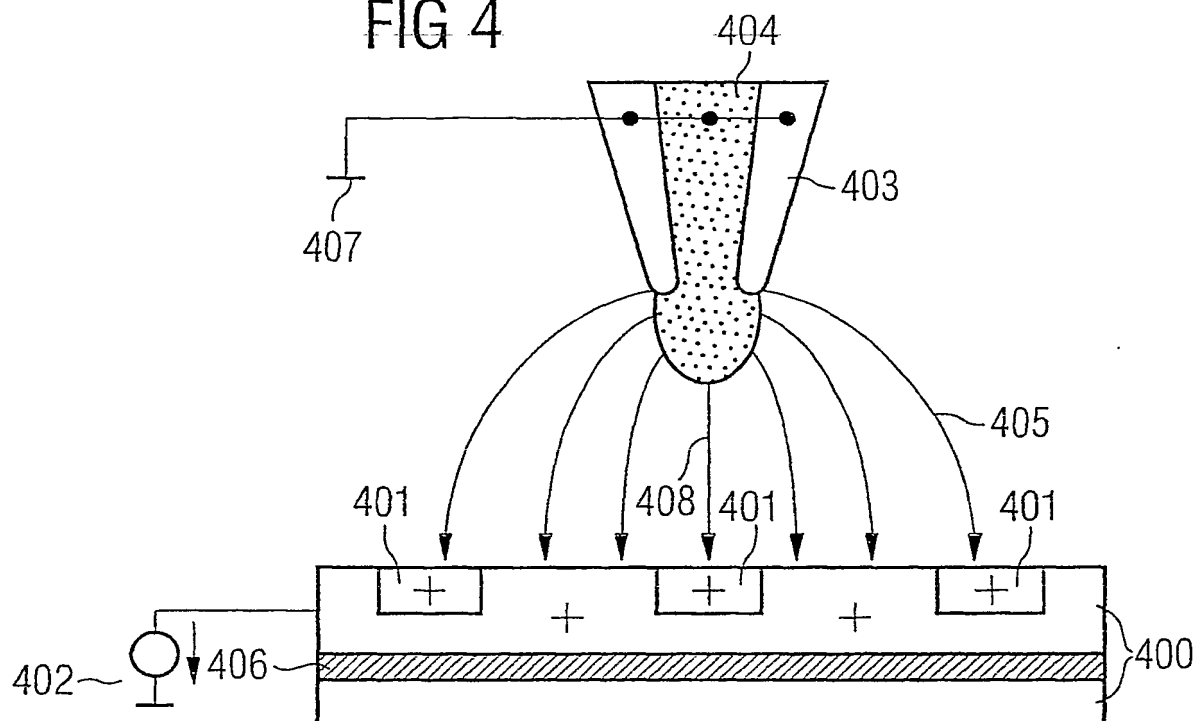


FIG 5

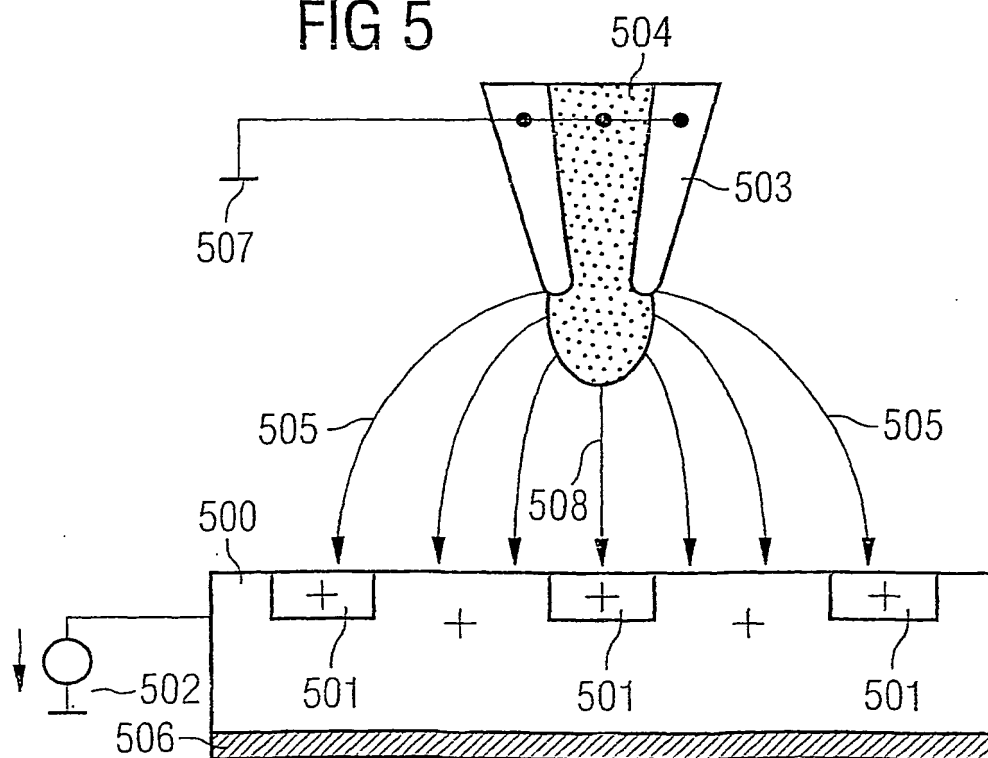


FIG 6

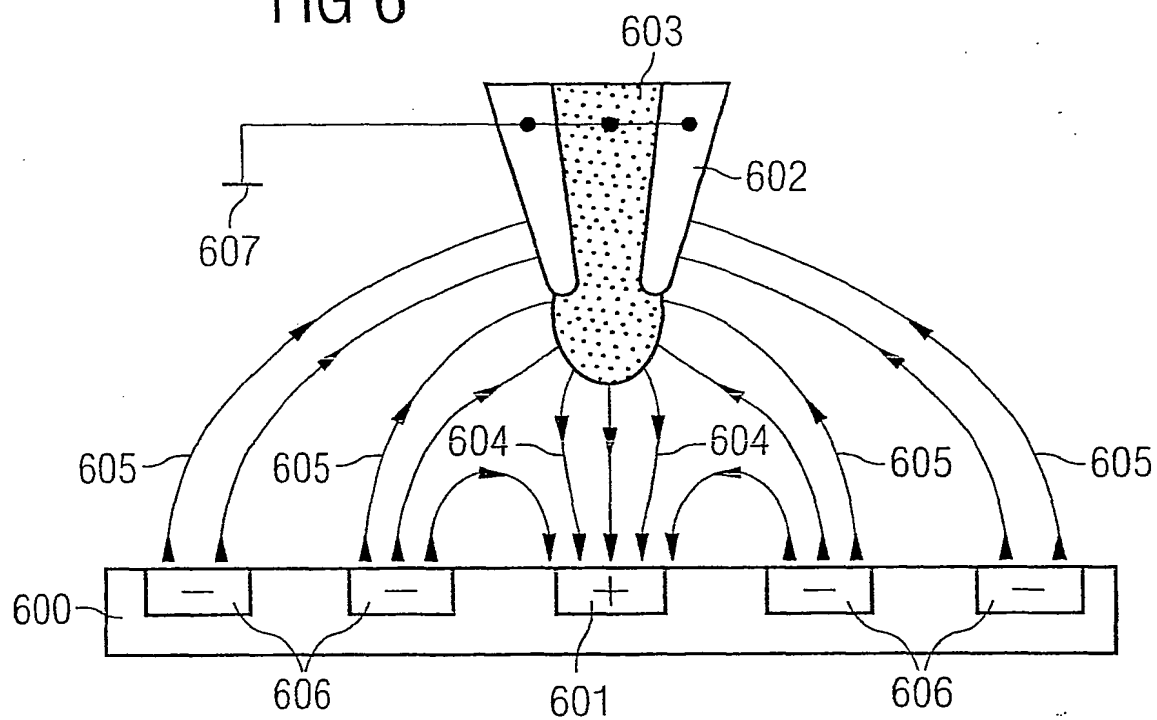
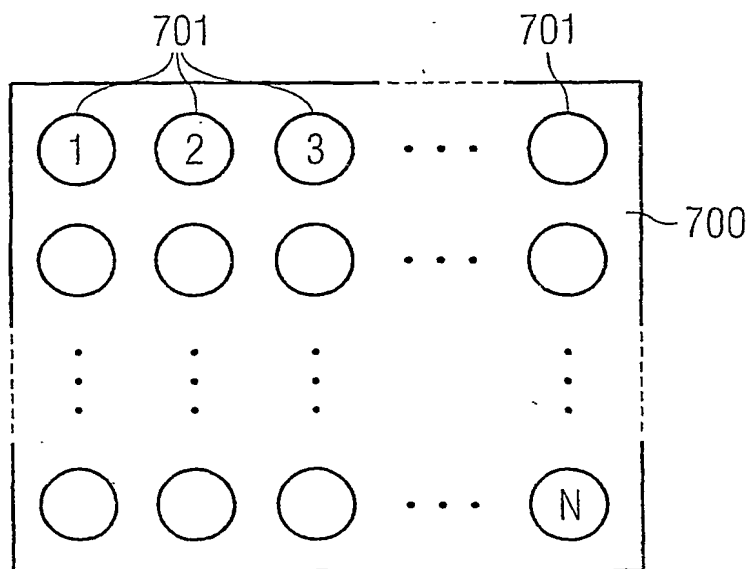


FIG 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/DE 02/01562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01L3/02 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 15876 A (ACLARA BIOSCIENCES INC) 1 April 1999 (1999-04-01) page 9, line 3 -page 9, line 28 page 11, line 13 -page 11, line 32 page 18, line 8 -page 18, line 13 page 25, line 33 -page 26, line 5 page 36, line 16 -page 37, line 11 page 38, line 32 -page 39, line 23 page 40, line 20 -page 44, line 9 abstract; claims 1-7; figures ---	1-18
A	US 5 486 337 A (OHKAWA TIHIRO) 23 January 1996 (1996-01-23) the whole document ----- -/--	1-18



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2002

Date of mailing of the international search report

09/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Smith-Hewitt, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/DE 02/01562

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 846 595 A (PLETCHER TIMOTHY ALLEN ET AL) 8 December 1998 (1998-12-08) abstract; figures column 1, line 26 -column 3, line 8 -----	1-18
A	FR 2 783 179 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 17 March 2000 (2000-03-17) page 3, line 20 -page 13, line 25; figures claims 8,15 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

national Application No

PCT/DE 02/01562

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9915876	A	01-04-1999	AU 744879 B2	07-03-2002
			AU 9375498 A	12-04-1999
			CA 2301557 A1	01-04-1999
			EP 1019696 A1	19-07-2000
			JP 2001517789 T	09-10-2001
			WO 9915876 A1	01-04-1999
			US 6284113 B1	04-09-2001
			US 2002092767 A1	18-07-2002
US 5486337	A	23-01-1996	NONE	
US 5846595	A	08-12-1998	AU 719669 B2	18-05-2000
			AU 2431497 A	29-10-1997
			CA 2251586 A1	16-10-1997
			DE 19782130 T0	23-12-1999
			DE 29724005 U1	07-09-2000
			DK 73599 A	25-05-1999
			FI 991162 A	21-05-1999
			GB 2345870 A ,B	26-07-2000
			GB 2342875 A ,B	26-04-2000
			GB 2334463 A ,B	25-08-1999
			NZ 332222 A	23-06-2000
			NZ 503315 A	31-08-2001
			SE 9901882 A	25-05-1999
			WO 9738480 A1	16-10-1997
			US 6294024 B1	25-09-2001
			US 5858099 A	12-01-1999
			US 2001018098 A1	30-08-2001
FR 2783179	A	17-03-2000	FR 2783179 A1	17-03-2000
			EP 1114314 A1	11-07-2001
			WO 0016082 A1	23-03-2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01L3/02 B01J19/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01L B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 15876 A (ACLARA BIOSCIENCES INC) 1. April 1999 (1999-04-01) Seite 9, Zeile 3 -Seite 9, Zeile 28 Seite 11, Zeile 13 -Seite 11, Zeile 32 Seite 18, Zeile 8 -Seite 18, Zeile 13 Seite 25, Zeile 33 -Seite 26, Zeile 5 Seite 36, Zeile 16 -Seite 37, Zeile 11 Seite 38, Zeile 32 -Seite 39, Zeile 23 Seite 40, Zeile 20 -Seite 44, Zeile 9 Zusammenfassung; Ansprüche 1-7; Abbildungen	1-18
A	US 5 486 337 A (OHKAWA TIHIRO) 23. Januar 1996 (1996-01-23) das ganze Dokument --- -/--	1-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. August 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Smith-Hewitt, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/DE 02/01562

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 846 595 A (PLETCHER TIMOTHY ALLEN ET AL) 8. Dezember 1998 (1998-12-08) Zusammenfassung; Abbildungen Spalte 1, Zeile 26 -Spalte 3, Zeile 8 -----	1-18
A	FR 2 783 179 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 17. März 2000 (2000-03-17) Seite 3, Zeile 20 -Seite 13, Zeile 25; Abbildungen Ansprüche 8,15 -----	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/01562

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9915876 A	01-04-1999	AU 744879 B2	07-03-2002
		AU 9375498 A	12-04-1999
		CA 2301557 A1	01-04-1999
		EP 1019696 A1	19-07-2000
		JP 2001517789 T	09-10-2001
		WO 9915876 A1	01-04-1999
		US 6284113 B1	04-09-2001
		US 2002092767 A1	18-07-2002
US 5486337 A	23-01-1996	KEINE	
US 5846595 A	08-12-1998	AU 719669 B2	18-05-2000
		AU 2431497 A	29-10-1997
		CA 2251586 A1	16-10-1997
		DE 19782130 T0	23-12-1999
		DE 29724005 U1	07-09-2000
		DK 73599 A	25-05-1999
		FI 991162 A	21-05-1999
		GB 2345870 A ,B	26-07-2000
		GB 2342875 A ,B	26-04-2000
		GB 2334463 A ,B	25-08-1999
		NZ 332222 A	23-06-2000
		NZ 503315 A	31-08-2001
		SE 9901882 A	25-05-1999
		WO 9738480 A1	16-10-1997
		US 6294024 B1	25-09-2001
		US 5858099 A	12-01-1999
		US 2001018098 A1	30-08-2001
FR 2783179 A	17-03-2000	FR 2783179 A1	17-03-2000
		EP 1114314 A1	11-07-2001
		WO 0016082 A1	23-03-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)